

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 78 20521

(54) Nouveaux dérivés hétérocycliques de la benzimidazole, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

(51) Classification internationale. (Int. Cl 3) C 07 D 498/04; A 61 K 31/395; C 07 D 471/04;
C 07 D 513/04.

(22) Date de dépôt 10 juillet 1978, à 15 h 34 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 6 du 8-2-1980.

(71) Déposant : DELALANDE S.A., résidant en France.

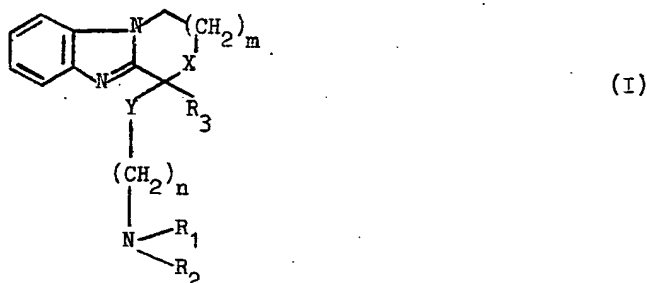
(72) Invention de : J. F. Ancher, P. Dostert et P. Guerret.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Malémont, 42, avenue du Président-Wilson, 75116 Paris.

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés hétérocycliques de la benzimidazole, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

Ces nouveaux dérivés répondent plus précisément à la formule générale suivante :



15 dans laquelle :

- le groupement N R₁ R₂ prend l'une quelconque des valeurs suivantes :

- . groupe monoalkylamino dont le radical alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone,
- . groupe cycloalkylamino dont le radical cycloalkyle comporte de 3 à 6 atomes de carbone,
- . groupe benzylamino, allylamino ou diméthyl-2 propargylamino,
- . groupe dialkylamino dont les radicaux alkyle comportent chacun de 1 à 3 atomes de carbone,
- . radical hétérocyclique choisi parmi les suivants : pyrrolidino, pipéridino, morpholino, méthyl-4 pipérazino, (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino, phényl-4 pipérazino ; et

- l'ensemble (R₃, X, Y, m) prend l'une quelconque des significations suivantes :

- . (H, CH₂, oxygène, 1), (CH₃, oxygène, oxygène, 1), (CH₃, oxygène, soufre, 1), ou (C₆H₅, oxygène, oxygène, 1) n étant alors égal à 2 ou 3;
- . (C₆H₅, oxygène, oxygène, 2), (C₆H₅, soufre, soufre, 1) ou (C₆H₅, oxygène, soufre, 1), n étant alors égal à 3 ;

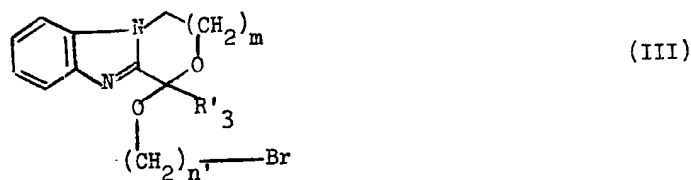
- . (C₆H₅, oxygène, CH₂, 1), n étant alors égal à 1 ou 2.

Les composés de formule (I) dans laquelle X et Y représentent chacun un atome d'oxygène, sont obtenus en condensant une amine de formule :



40 dans laquelle N R₁ R₂ a la même signification que ci-dessus dans la formule (I),

avec les composés de formule :



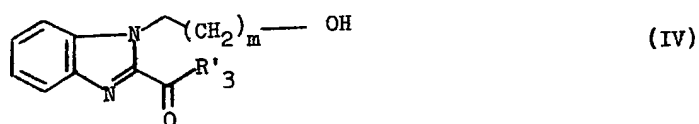
10 dans laquelle le couple (m, R'_3) prend l'une quelconque des valeurs suivantes :

. $(1, CH_3)$ ou $(1, C_6H_5)$ auxquels cas n' est égal à 2 ou 3,

. $(2, C_6H_5)$ auquel cas n' est égal à 3.

Cette condensation est de préférence effectuée en milieu toluénique ou aqueux ou encore sans solvant, à température ambiante ou à reflux du solvant.

15 Les composés de formule (III), eux aussi nouveaux, résultent de la cyclisation déshydratante des composés de formule :

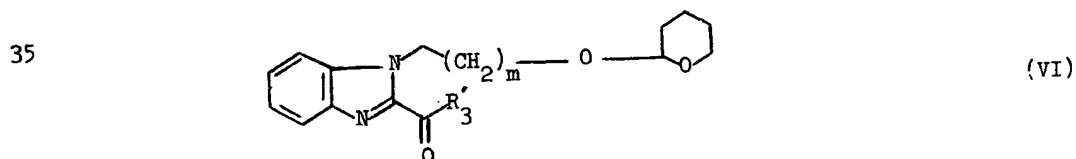


25 dans laquelle m et R'_3 ont la même signification que dans la formule (III), en présence d'un alcool bromé de formule :



30 où n' est égal à 2 ou 3, et notamment de tamis moléculaire et d'acide para toluène sulfonique anhydre.

Les composés de formule (IV) sont obtenus par hydrolyse des composés de formule :



où le couple (m, R'_3) a la même signification que dans la formule (III).

Cette hydrolyse est de préférence réalisée en milieu acide chlorhydrique.

Les composés de formule (VI) sont obtenus par alkylation de l'acétyl-2 (ou benzoyl-2) benzimidazole, par les bromo alkoxyrènes de formule :

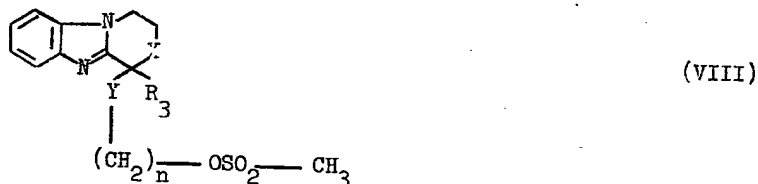
5



dans laquelle m prend la valeur 1 ou 2.

Les composés de formule (I) dans laquelle le couple (X, Y) prend la valeur (oxygène, soufre), (soufre, soufre), (oxygène, CH_2) ou (CH_2 , oxygène), sont obtenus en condensant une amine de formule (II) sur les composés de formule :

15



dans laquelle X, Y, n et R_3 ont la même signification que précédemment dans la formule (I) à l'exception des cas où le couple (X, Y) prend la valeur (oxygène, oxygène).

Cette condensation se fait de préférence en milieu toluénique ou aqueux ou encore sans solvant, à température ambiante ou à reflux du solvant.

Les composés de formule (VIII), nouveaux, résultent de l'action du chlorure de mésyle sur les composés de formule :

30



dans laquelle R_3 , X, Y et n ont la même signification que dans la formule (VIII).

Cette réaction est avantageusement réalisée en présence d'un solvant organique comme par exemple le benzène, ainsi que d'une base telle que la triéthylamine.

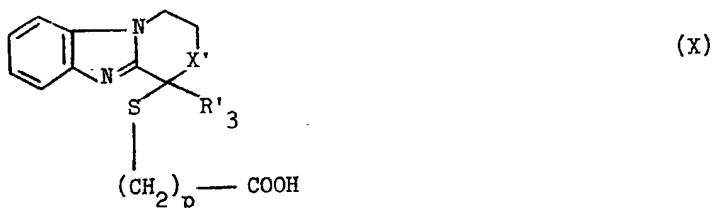
Les composés de formule (IX), eux aussi nouveaux, et dans laquelle :

a) l'ensemble (R_3, X, Y, n) prend la valeur (CH_3 , oxygène, soufre, 2), sont obtenus par cyclisation des composés de formule (IV) dans laquelle le couple (R'_3, m) prend la valeur (CH_3 , 1), par le mercapto éthanol, cette réaction se

faisant de préférence en présence de tamis moléculaire et d'acide para toluène sulfonique;

b) l'ensemble (R_3 , X, Y, n) prend l'une quelconque des valeurs suivantes : (CH_3 , oxygène, soufre, 2), (CH_3 , oxygène, soufre, 3), (C_6H_5 , oxygène, soufre, 3), (C_6H_5 , soufre, soufre, 3), sont obtenus par réduction des composés de formule :

10

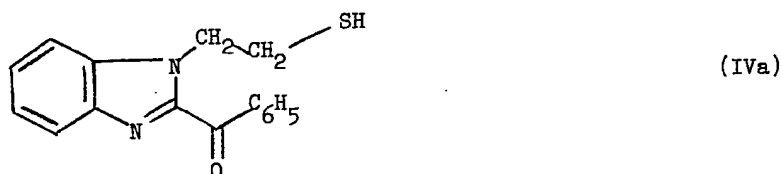


dans laquelle l'ensemble (R'_3 , X', p) prend l'une des valeurs suivantes :

15 (CH_3 , oxygène, 1), (CH_3 , oxygène, 2), (C_6H_5 , oxygène, 2), (C_6H_5 , soufre, 2), cette réduction étant de préférence réalisée par le diborane obtenu par exemple à partir de borohydrure de sodium et de trifluoroéthérate de bore.

Il est à noter que les composés nouveaux de formule (X) dans laquelle p = 2, sont obtenus par cyclisation déshydratante avec l'acide β -mercapto propionique, soit des composés de formule (IV) dans laquelle m = 1, soit du composé de formule :

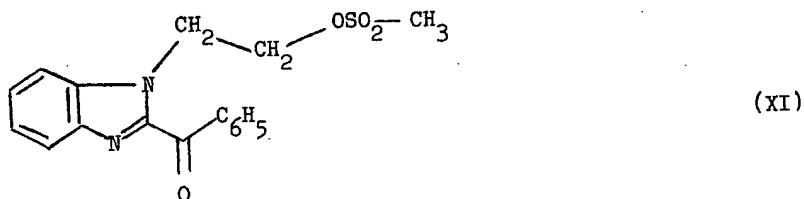
25



30

cette réaction étant de préférence effectuée en présence de tamis moléculaire et d'acide para toluène sulfonique anhydre, et le composé de formule (IVa) étant obtenu par action du thioacétate de potassium sur le composé de formule :

35

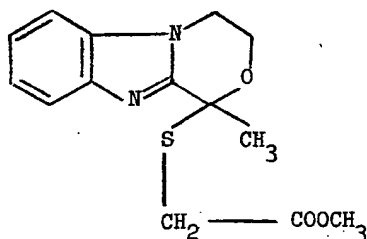


40

ce dernier étant lui-même obtenu par action du chlorure de mésyle sur le composé de formule (IV) dans laquelle R'_3 représente un noyau phényle et m est égal à 1.

Il est à noter en outre que le composé nouveau de formule (X) dans laquelle l'ensemble (R'_3 , X', p) est égal à (CH_3 , Oxygène, 1), est obtenu 5 par saponification du composé de formule :

10



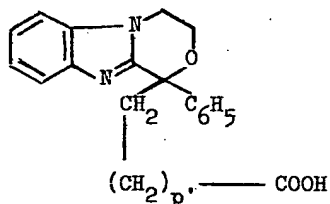
(XII)

15

ce dernier résultant de la cyclisation déshydratante du composé de formule (IV) dans laquelle R'_3 représente un groupe méthyle et m est égal à 1, par l'ester 20 méthylique de l'acide mercaptoacétique;

c) l'ensemble (R_3 , X, Y, n) prend la valeur (C_6H_5 , oxygène, CH_2 , 1) ou (C_6H_5 , oxygène, CH_2 , 2), sont obtenus par réduction des composés de formule :

25

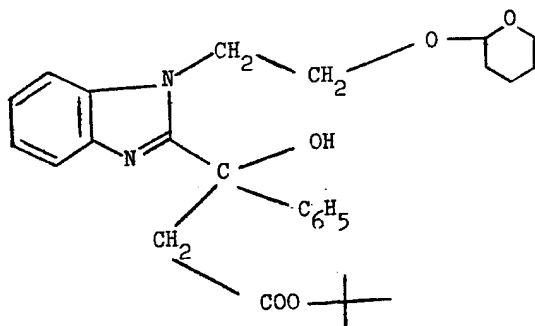


(XIII)

30 dans laquelle p' prend les valeurs 0 ou 1, cette réduction se faisant de préférence par le diborane obtenu par exemple à partir de borohydrure de sodium et de trifluoroéthérate de bore.

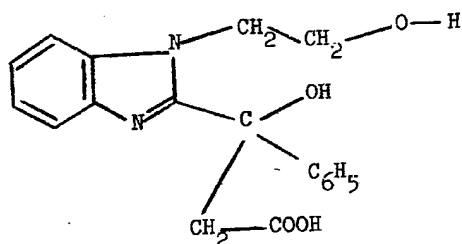
Le composé de formule (XIII) dans laquelle $p' = 0$, est obtenu par une 35 synthèse en trois étapes qui consiste à condenser l'acétate de tertiobutyle, en milieu ammoniacal, en présence de lithium, sur le composé de formule (VI) dans laquelle m est égal à 1 et R'_3 représente un groupe phényle, puis à hydrolyser le composé ainsi obtenu de formule :

40



(XIV)

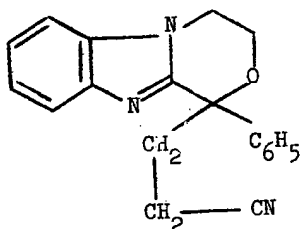
10 par exemple par l'acide chlorhydrique, ce qui donne le composé de formule :



(XV)

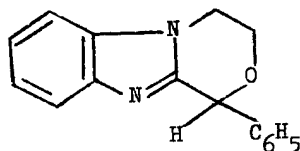
qui est ensuite cyclisé, par exemple par l'action d'un acide qui est de préférence l'acide sulfurique.

Le composé de formule (XIII) dans laquelle $p' = 1$, est obtenu par hydrolyse en milieu acide du composé de formule :



(XVI)

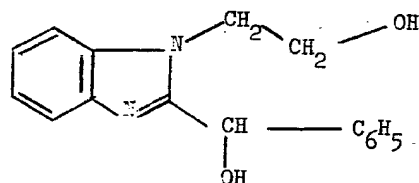
ce dernier étant obtenu par condensation, en présence de triton B, de l'acrylonitrile sur le composé de formule :



(XVII)

lui-même obtenu par une synthèse en deux étapes qui consiste à condenser l'acide mandélique et l'ortho amino anilino-2 éthanol, puis à cycliser le composé obtenu de formule :

5



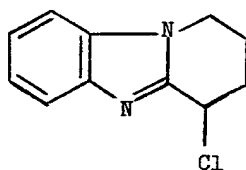
(XVIII)

10

par exemple dans un solvant organique tel que le diméthylformamide et en présence de chlorure de thionyle;

d) l'ensemble (R_3 , X, Y, n) prend la valeur (H, CH_2 , oxygène, 2) ou 15 (H, CH_2 , oxygène, 3), sont obtenus par condensation du composé de formule :

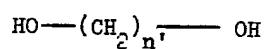
20



(XIX)

25

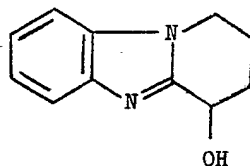
avec les diols de formule :



(XX)

30 où $n' = 2$ ou 3, cette condensation se faisant de préférence en présence d'une base telle que la triéthylamine, et le composé de formule (XIX) résultant de l'action du chlorure de thionyle sur l'hydroxy-4 tétrahydro-1,2,3,4 pyrido [4,3-a] benzimidazole de formule :

35

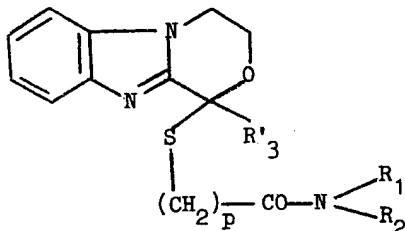


(XIXa)

40

Il convient de remarquer que les composés de formule (I) dans laquelle le couple (X, Y) prend la valeur (Oxygène, Soufre), peuvent également être obtenus en réduisant, par exemple par l'hydrure double de lithium et d'aluminium, les composés de formule :

(XXI)



15 dans laquelle :

- p est égal à 1 ou 2,
- R'3 représente un groupe méthyle ou phényle, et
- N R1 R2 a la même signification que dans la formule (I).

Les nouveaux composés de formule (XXI) résultent de la condensation, selon la méthode des anhydrides mixtes, des amines de formule (II) avec les composés de formule (X) dans laquelle X' représente un atome d'oxygène.

Les préparations suivantes sont données à titre d'exemples pour illustrer l'invention.

Exemple 1 : phényl-1 (pyrrolidino-2 éthoxy)-1 dihydro-3,4 1-H

oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole

Numéro de code : 760 161 (I)

Stade 1 : [(tétrahydropyranyl-2 oxy éthyl)-1 benzimidazolyl-2]
phénylcétone

Numéro de code : 750 735 (VI)

A une solution de 0,05 mole de benzimidazolyl-2 phénylcétone dans 100 ml de diméthylformamide anhydre, on ajoute 0,05 mole d'hydrure de sodium en 15 minutes. On laisse en agitation 30 minutes. Puis, on chauffe à 60° C et on introduit une solution de 0,055 mole de bromo-2 éthoxy-2 tétrahydropyranne. On maintient à 60° C pendant 5 heures. La solution est alors versée sur de la glace et extraite à l'éther. La phase éthérée et lavée jusqu'à neutralité, séchée et concentrée. Le produit est cristallisé dans l'éther isopropylique.

Rendement : 80 %

Point de fusion : 80° C

Les spectres RMN et IR confirment la structure.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient le composé de formule (VI) et de numéro de code 760 345 [tétrahydro-pyranyl-2)-3 oxy propyl]-1 benzimidazolyl]-2 phénylcétone, utilisé brut pour la synthèse du composé de formule (IV) de numéro de code 760 346 décrit au 5 stade 2 suivant.

Stade 2 : (hydroxy-2 éthyl)-1 benzimidazolyl-2 phénylcétone (IV)

Numéro de code : 750 737

10 A une solution de 100 ml d'acide chlorhydrique 3N, on ajoute 0,04 mole du composé de numéro de code 750 736 obtenu au stade précédent. Après dissolution, on laisse en contact 30 minutes. Puis, le pH est ajusté à 10 par addition d'ammoniaque. Le précipité formé est filtré, lavé à 1'eau. Le produit est recristallisé dans l'alcool isopropylique.

Rendement : 77 %

Point de fusion : 124° C

15 Analyse élémentaire pour $C_{16}H_{14}N_2O_2$

	C	H	N
Calculé (%)	72,16	5,30	10,52
Trouvé (%)	72,10	5,39	10,22

20

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on prépare le composé de formule (IV) portant le numéro de code 760 346 : (hydroxy-3 propyl)-1 benzimidazolyl-2 phénylcétone.

Rendement : 46 %

25 Point de fusion : 91° C

Analyse élémentaire pour $C_{17}H_{16}N_2O_2$

	C	H	N
Calculé (%)	72,84	5,75	9,99
Trouvé (%)	73,05	5,72	9,71

30

Stade 3 : phényl-1 (bromo-3 éthoxy)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino-[1,4]-[4,3-a] benzimidazole (III)

Numéro de code : 750 915

35

A 350 ml de bromoéthanol, on ajoute 0,123 mole de paratoluène sulfonate du composé de numéro de code 750 737 obtenu au stade précédent, préparé par action de l'acide para toluène sulfonique anhydre sur le composé de numéro de code 750 737 (base) à température ambiante. On ajoute ensuite 70 g de tamis moléculaire (alumine). On maintient la température 40 à 60° C pendant 48 heures. Après concentration, le résidu est repris

dans l'éthanol. La solution est filtrée et concentrée. Le résidu est versé sur de l'eau carbonatée. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle, séchée, concentrée et recristallisée dans l'éther isopropylique.

5 Rendement : 70 %
Point de fusion : 116° C
Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{17}BrN_2O_2$

	C	H	N
10 Calculé (%)	57,92	4,59	7,51
Trouvé (%)	57,77	4,36	7,49

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on prépare les composés de formule (III) portant les numéros de code : 760 438, 15 760 223, 760 671, et 760 576 et répertoriés dans le tableau (I).

Stade 4 : Phényl-1 (pyrrolidino-2 éthoxy)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino
[1,4] [4,3-a] benzimidazole (I)

Numéro de code : 760 161

20 A 150 ml de pyrrolidine, on ajoute $3,2 \cdot 10^{-2}$ mole du composé de numéro de code 750 916 (obtenu au stade précédent) et on chauffe au reflux 3 heures. Après concentration, le résidu est repris par un mélange eau-acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée et concentrée. Le produit est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

25 Rendement : 80 %
Point de fusion : 142° C
Analyse élémentaire pour $C_{22}H_{25}N_3O_2$

	C	H	N
30 Calculé (%)	72,76	6,93	11,56
Trouvé (%)	72,61	7,15	11,83

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on prépare les composés de formule (I), rassemblés dans le tableau II et portant 35 les numéros de code 760 475, 760 531, 760 611, 760 439, 760 469, 760 470, 760 239, 750 916, 760 187, 760 028, 760 103, 760 102, 760 222, 760 853, 760 790, 760 832, 760 787, 760 837, 760 835, 760 981, 760 968, 760 817, 770 051, 760 833, 760 836, 760 831, 760 343, 760 823, 760 764, 760 765, 760 735, 760 238, 760 766, 760 736, 760 848, 760 855, 760 856, 760 719, 760 987, 760 720, 760 773, 40 770 591, 760 657.

Exemple 2 : méthyl-1 (pipéridino-3 propylthio) 1-dihydro-3,4 1-H oxazino [1, 4] [4, 3-a] benzimidazole, dichlorhydrate

Numéro de code : 770 469 (I)

5 Stade 1 : méthyl-1 (méthyl sulfonyloxypropylthio)-1 dihydro-3,4 1-4 oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole (VIII)

Numéro de code : 770 088.

10 A une solution de 0,06 mole de méthyl-1 (hydroxy-3 propyl-thio)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4, 3-a] benzimidazole [(IX), numéro de code 770 089 , obtenu à l'exemple 8] dans 300 ml de benzène et 0,24 mole de triéthylamine, on ajoute 0,1 mole de chlorure de mésyle en 20 minutes. Après 90 minutes sous agitation, on évapore le solvant, reprend le résidu dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle, décante et évapore la phase organique. Le produit est utilisé brut dans la synthèse du composé de formule (I) décrit à l'étape suivante;

15 Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on obtient les composés de formule (VIII), employés bruts dans la synthèse des composés de formule (I) correspondants, et portant les numéros de code suivants :

770 395 : phényl-1 (méthylsulfonyl oxypropyl-thio)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole.

20 760 965 : méthyl-1 (méthyl sulfonyloxyéthylthio)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole.

770 490 : phényl-1 (méthyl sulfonyloxypropyl thio)-1 dihydro-3,4 1-H thiazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole.

25 760 800 : phényl-1 (méthylsulfonyloxyéthyl)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole.

770 392 : phényl-1 (méthyl sulfonyl oxypropyl)-1 dihydro-3,4, 1-H oxazino [1,4] [4, 3-a] benzimidazole.

770 774 : tétrahydro-1,2,3,4 (méthylsulfonyloxy-3)propoxy-4 pyrido [1,2-a] benzimidazole.

30 770 181 : tétrahydro -1,2,3,4 (méthyl sulfonyloxy-2) éthoxy-4 pyrido [1,2-a] benzimidazole.

Stade 2 : méthyl-1 (pipéridino-3 propyl-thio)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole, dichlorhydrate (I),

Numéro de code : 770 469

35 A 120 ml de pipéridine, on ajoute 0,04 mole du composé de numéro de code 770 088 décrit à l'étape précédente et on laisse en agitation 15 heures à température ambiante. Après concentration, le résidu est repris par un mélange eau-chloroforme. La phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée, concentrée.

40 La base ainsi obtenue est diluée dans 100 ml d'éthanol absolu et on

ajoute 14,3 ml d'alcool chlorhydrique 7N. Le précipité qui se forme est cristallisé dans l'éthanol.

Rendement : 48 %

Point de fusion : 204° C

Analyse élémentaire pour $C_{19}H_{29}N_3OS \cdot 2HCl \cdot \frac{3}{4} H_2O$

	C	H	N
Calculé (%)	52,83	7,12	3,13
Trouvé (%)	53,05	6,72	3,31

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on prépare les composés de formule (I) rassemblés dans le tableau II et portant les numéros de code 760 967, 770 026, 770 091, 770 171, 770 090, 770 092, 770 115, 760 966, 770 172, 770 257, 770 116, 770 258, 770 174, 770 259, 770 313, 770 314, 770 393, 770 469, 770 272, 770 271, 770 592, 770 470, 770 593, 770 594, 770 437, 770 435, 770 436, 770 471, 770 315, 770 396, 770 397, 770 398, 770 491, 770 724, 760 799, 770 448, 770 517, 770 679, 770 440, 770 516, 770 604, 770 676, 770 449, 770 370, 770 419, 770 651, 770 670, 770 671, 770 604, 770 678, 770 178, 770 371, 770 579, 770 596, 770 595, 770 771, 770 770, 770 772.

Exemple 3 : méthyl-1 (pyrrolidino-3 propyl-thio)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole, chlorhydrate (I)

Numéro de code : 770 174

Stade 1 : méthyl-1 (pyrrolidino carbonyl-2 éthylthio)-1 dihydro 3,4, 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole (XXI)

Numéro de code : 770 175

A une solution chloroformique de 0,033 mole d'acide méthyl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole-yl-1 thio-3' propionique [(X), numéro de code 760 962, préparé à l'exemple 4], on ajoute 50 ml de diméthylformamide et 0,033 mole de triéthylamine. On refroidit à -10° C, on ajoute 0,04 mole de chloroformiate d'éthyle. Après 1 heure d'agitation on ajoute 0,05 mole de pyrrolidine. Après concentration, le résidu est repris par un mélange eau-acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée.

Rendement : 55 %

Point de fusion : 127° C

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{23}NO_2S$

	C	H	N
Calculé (%)	62,58	6,71	12,16
Trouvé (%)	62,63	6,66	12,33

Par le même procédé, mais à partir du réactif correspondant, on prépare le composé de numéro de code 770 316 (XXI): phényl-1 (pyrrolidino carbonyl-2 éthylthio)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole :

Rendement : 65 %

Point de fusion : 191° C

Analyse élémentaire pour $C_{23}H_{25}N_3O_2S$

	C	H	N
Calculé (%)	67,78	6,18	10,31
Trouvé (%)	67,91	6,23	10,25

Stade 2 : méthyl-1 (pyrrolidino-3 propylthio)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole, chlorhydrate (I)

Numéro de code : 770 174

A une suspension de $4 \cdot 10^{-3}$ mole d'hydrure double d'aluminium et de lithium dans 5 ml de solvant, on ajoute goutte à goutte à -10° C une solution de $2,10^{-3}$ mole du composé de numéro de code 770 175 obtenu au stade précédent dans 5 ml de tétrahydrofurane. On laisse en agitation pendant 30 minutes et le milieu réactionnel est hydrolysé par 0,3 ml d'eau et 0,05 ml de soude à 20 %. Après filtration, la solution est concentrée. Le résidu est repris par de l'eau et de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée et concentrée. Le produit possède les mêmes caractéristiques (spectres IR et RMN) que celui obtenu à l'exemple 2.

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on

prépare les composés de formule (I) rassemblés dans le tableau II et portant

les numéros de code : 760 967, 770 026, 770 091, 770 171, 770 090, 770 092,

770 115, 760 966, 770 172, 770 257, 770 116, 770 258, 770 174, 770 259, 770 313,

770 314, 770 393, 770 469, 770 272, 770 271, 770 592, 770 470, 770 593, 770 594,

770 437, 770 435, 770 436, 770 471, 770 315, 770 396, 770 397, 770 398, 770 491.

Exemple 4 : Acide méthyl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole-yl-1 thio-3' propionique (X)

Numéro de code : 760 962

A 200 ml d'acide mercapto-3 propionique, on ajoute 0,294 mole

d'(hydro-2-éthyl)-1 benzimidazol-yl-2 méthyl cétone décrit dans le

brevet français 2 140 347, 100 g de tamis moléculaire anhydre et

0,3 mole d'acide paratoluène sulfonique anhydre. On chauffe pendant

1 heure à 100°C. Après filtration, la solution est concentrée à sec.

Le résidu est versé sur 250 ml de soude 5N, puis on ajuste le pH à 5

par de l'acide acétique. Le précipité formé est filtré et séché.

Rendement : 80 %
 Point de fusion : 180° C
 Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{16}N_2O_3S$:

	C	H	N
Calculé (%)	57,51	5,52	9,58
Trouvé (%)	57,62	5,63	9,68

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on prépare les composés de formule (X) portant les numéros de code : 770 173 et 770 420.

n° 770 173 : acide phényl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a]

benzimidazolyl-1 thio-3' propionique :

Rendement : 80 %

Point de fusion : 193° C

Analyse élémentaire pour $C_{19}H_{18}N_2O_3S$:

	C	H	N
Calculé (%)	64,38	5,12	7,90
Trouvé (%)	64,19	5,15	7,78

n° 770 420 : acide phényl-1 dihydro-3,4 1-H thiazino [1,4] [4,3-a]

benzimidazolyl-1 thio-3' propionique :

Rendement : 57 %

Point de fusion : 202° C

Les spectres IR, RMN confirment les structures.

Exemple 5 : (mercapto-2 éthyl)-1 benzimidazolyl -2 phénylcétone (IVa)

numéro de code : 770 403

Stade 1 : (méthyl sulfonyloxy éthyl)-1 benzimidazolyl-2 phénylcétone (XI)

Numéro de code : 770 400

A une solution de 0,545 mole du composé de numéro de code 750 737 [(IV), préparé au stade 2 de l'exemple 1] dans 2,5 l de benzène, on ajoute 2,18 moles de triéthylamine. Puis, on introduit en 1h30 à température inférieure à 15° C, 1,09 mole de chlorure de mésyle. Après concentration, on reprend le résidu par un mélange eau-chloroforme. La phase organique est séchée et concentrée.

Rendement : 91 %

Point de fusion : 118° C

Les spectres IR et RMN confirment la structure.

Stade 2 : (mercapto-2 éthyl)-1 benzimidazolyl-2 phénylcétone (IVa)

Numéro de code : 770 403

5 A une solution de 0,105 mole du composé obtenu au stade précédent dans le méthanol sous azote, on ajoute 0,21 mole de thioacétate de potassium. On chauffe à reflux 5 heures et on concentre. Le résidu est repris par un mélange eau-chloroforme. La solution organique est lavée, séchée et concentrée.

Rendement : 75 %

Point de fusion : 110° C

10 Analyse élémentaire pour $C_{16}H_{14}N_2OS$:

	C	H	N
Calculé (%)	68,06	5,00	9,92
Trouvé (%)	68,46	4,90	10,04

15

Ce composé est employé pour la synthèse du composé de formule (X) portant le numéro de code 770 420 et décrit à l'exemple 4 précédent.

Exemple 6 : acide méthyl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazolyl-1 thio-2' acétique (X)

20

Numéro de code : 760 824

Stade 1 : méthyl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazolyl-1 thio-2' acétate d'éthyle (XII)

Numéro de code : 760 825

25 A 250 ml de thioglycolate d'éthyle, on ajoute 0,3 mole d'acide paratoluène sulfonique et 150 g de tamis moléculaire ainsi que 0,3 mole d'(hydroxy-2 éthyl)-1 benzimidazolyl-2 méthylcétone (décrit dans le brevet français n° 2 140 347).

30 On chauffe à 90° C pendant 2h30. Puis, on filtre la solution. Celle-ci est ensuite versée dans 400 ml de soude 5N. Après extraction au chloroforme, la phase organique est lavée, séchée et concentrée. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : chloroforme). Le produit est recristallisé dans l'éther isopropylique.

Rendement : 63 %

Point de fusion : 76° C

35 Analyse élémentaire pour $C_{15}H_{18}N_2O_3S$:

	C	H	N
Calculé (%)	58,80	5,92	9,14
Trouvé (%)	58,70	5,98	9,27

40

Stade 2 : acide méthyl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a]
benzimidazolyl-1 thio-2' acétique (X)
Numéro de code : 760 824

A 100 ml d'éthanol on ajoute 0,1 mole de potasse en pastille et
0,0385 mole du composé obtenu au stade précédent. On chauffe au
reflux 4 heures. On concentre et le résidu est dissous dans 50 ml
d'eau et lavé à l'acétate d'éthyle. Après neutralisation par l'acide
acétique, le précipité est recritallisé dans 150 ml de méthanol.

Rendement : 70 %

Point de fusion : 213° C

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{14}N_2O_3S$:

	C	H	N
Calculé (%)	56,10	5,07	10,07
Trouvé (%)	55,90	4,91	10,19

Exemple 7 : méthyl-1 (hydroxy-2 éthyl thio)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a]
benzimidazole (IX)

Numéro de code : 760 849

A 300 ml de mercapto éthanol on ajoute 0,25 mole d'(hydroxy-2 éthyl)-1
benzimidazolyl-2 méthylcétone, 0,25 mole d'acide paratoluène sulfonique
et 150 g de tamis moléculaire. On chauffe à 90° C pendant 1h30. On filtre
l'alumine que l'on rince au chloroforme. La phase organique est versée
dans 400 ml de soude 5N. Après lavage à l'eau, la phase organique est
séchée et concentrée. Le produit est recristallisé dans 100 ml
d'acétate d'éthyle.

Rendement : 68 %

Point de fusion : 117° C

Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{16}N_2OS$:

	C	H	N
Calculé (%)	59,06	6,10	10,60
Trouvé (%)	59,24	6,16	10,83

Exemple 8 : méthyl-1 (hydroxy-3 propyl thio)-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4]
[4, 3-a]benzimidazole (IX)

Numéro de code : 770 089

A une solution de 0,394 mole de 760 962 (décrit à l'exemple 4), dans
1,7 l de tétrahydrofurane anhydre on ajoute 0,51 mole de borohydrure de sodium.

Puis à 15°C on ajoute, goutte à goutte, 0,68 mole de trifluoroéthérate de bore. Après 15 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est hydrolysé par 500 ml d'acide chlorhydrique 2N. Puis, on neutralise par de la soude 4N. La phase organique est décantée et concentrée. Le résidu est repris par un 5 mélange eau-chloroforme. La phase chloroformique est séchée et concentrée.

Rendement : 47 %

Point de fusion : 111° C

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{18}N_2O_5$:

10

	C	H	N
Calculé (%)	60,40	6,52	10,06
Trouvé (%)	60,34	6,53	10,14

Par le même procédé, mais à partir des réactifs correspondants, on 15 prépare les composés de formule (IX) répertoriés dans le tableau III.

Exemple 9 : tétrahydro-1,2,3,4 (hydroxy-3) propoxy-4 pyrido [1, 2-a] benzimidazole (IX)

Numéro de code : 770 652

Stade 1 : tétrahydro-1,2,3,4 chloro-4 pyrido [1,2-a] benzimidazole (XIX)

20

Numéro de code : 770 176

A une solution de 0,2 mole de tétrahydro-1,2,3,4 hydroxy-4 pyrido [1,2-a] benzimidazole (J. Chem. Soc. C, p. 72, 1969) dans 400 ml de chloroforme, on ajoute 0,2 mole de triéthylamine. On introduit en 2 heures à température inférieure à 5° C, une solution de 0,4 mole de chlorure de thio- 25 nyle dans 100 ml de chloroforme. Après agitation à température ambiante durant 24 heures, on verse la solution sur de l'eau. Le pH est ajusté à 7 par addition de carbonate de sodium. La solution chloroformique est lavée à l'eau, séchée et concentrée.

Rendement : 76 %

30 Point de fusion : 155° C

Analyse élémentaire pour $C_{11}H_{11}ClN_2$:

35

	C	H	N
Calculé (%)	63,92	5,37	13,56
Trouvé (%)	64,20	5,33	13,71

Stade 2 : tétrahydro-1,2,3,4 (hydroxy-3) propoxy-4 pyrido [1,2-a] benzimidazole (IX)

Numéro de code : 770 652

40

A une solution de 1 l de propanediol-1,3 et 43 ml de triéthylamine,

on ajoute 0,3 mole du composé préparé au stade précédent. On chauffe en agitant à 65° C pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est alors versé dans 3 l d'eau et la solution aqueuse est extraite au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée. Le produit est recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Rendement : 76 %

Point de fusion : 80° C

Les spectres IR et RMN confirment la structure du composé attendu.

Analyse élémentaire pour $C_{14}H_{18}N_2O_2 \cdot \frac{5}{6} H_2O$:

	C	H	N
Calculé (%)	64,34	7,59	10,72
Trouvé (%)	64,04	7,66	10,64

Par le même procédé, mais à partir du réactif correspondant, on prépare le composé de formule (IX) portant le numéro de code 770 177 : tétrahydro-1,2,3,4 (hydroxy-2) éthoxy-4 pyrido [1,2-a] benzimidazole.

Rendement : 80 %

Point de fusion : 94° C

Les spectres IR et RMN confirment la structure.

Exemple 10 : acide phényl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazolyl-1 acétique (XIII)

Numéro de code : 760 589

Stade 1 : [(tétrahydropyranyl-2 oxyéthyl)-1 benzimidazolyl-2] -3 hydroxy-3 phényl-3 propionate de tertiobutyle (XIV)

Numéro de code : 760 384

A 400 ml d'ammoniac, on ajoute 0,2 atome grammes de lithium avec quelques cristaux de nitrate ferrique, puis 0,2 mole du composé de numéro de code 750 736 [(VI), obtenu au stade de l'exemple 1], 0,2 mole d'acétate de tertiobutyle et 200 ml d'éther. On laisse en agitation 1 heure et on ajoute du chlorure d'ammonium et de l'eau. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée.

Rendement : 87 %

Point de fusion : 143° C

Les spectres IR et RMN confirment la structure du composé attendu.

Stade 2 : acide (hydroxy-2 éthyl-2 benzimidazolyl-2)-3 hydroxy-3 phényl-3 propionique (XV)

Numéro de code : 760 383

A 3l d'acide chlorhydrique à 65 %, on ajoute 1,28 mole du composé obtenu au stade précédent en maintenant la température à 25° C, en 20 minutes.

Puis, on neutralise la solution par de la soude. On ajoute de l'acétate d'éthyle et de l'acide acétique. Le précipité formé est filtré et lavé à l'éther isopropylique.

Rendement : 88 %

Point de fusion : 150° C

Les spectres IR et RMN confirment la structure du composé attendu.

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{13}N_2O_4$:

	C	H	N
Calculé (%)	66,24	5,56	8,58
Trouvé (%)	65,92	5,64	8,54

Stade 3 : acide phényl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazolyl-1 acétique (XIII)

Numéro de code : 760 589

A 800 ml d'acide sulfurique à 60 %, on ajoute 0,15 mole du composé obtenu au stade précédent. On agite 4 heures à température ambiante. Puis, on introduit 500 ml de lessive de soude. On filtre et on lave à l'eau. Le précipité est solubilisé dans l'eau carbonaté. La phase aqueuse est lavée à l'acétate d'éthyle et acidifiée. Le précipité est filtré et recristallisé dans le dioxanne.

Rendement : 57 %

Point de fusion : 216° C

Les spectres IR et RMN confirment la structure.

Analyse élémentaire pour $C_{18}H_{16}N_2O_3$

	C	H	N
Calculé (%)	70,11	5,23	9,09
Trouvé (%)	69,99	5,45	9,12

Exemple 11 : acide phényl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazolyl-1 propionique (XIII)

Numéro de code : 770 243

Stade 1 : (hydroxy-2 éthyl)-1 (α -hydroxy) benzyl-2 benzimidazole (XVIII)

Numéro de code 760 657

A une solution de 0,13 mole de N-hydroxyorthophénylène diamine (J. Org. Chem. 24, p. 1042, 1959) dans 200 ml d'acide chlorhydrique 4N, on ajoute 0,26 mole d'acide mandélique. On chauffe au reflux 8 heures.

On ajoute 200 ml d'eau et on ajuste le pH à 8-9 par addition d'ammoniaque 6N. On extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée. Le produit obtenu est recristallisé dans la méthyléthylcétone.

Rendement : 65 %
 Point de fusion : 150° C
 Analyse élémentaire pour $C_{16}H_{16}N_2O_2$:

	C	H	N
Calculé (%)	71,62	6,01	10,44
Trouvé (%)	71,72	6,01	10,29

Stade 2 : phényl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazole (XVII)

Numéro de code : 760 060

A une solution de 0,093 mole du composé obtenu au stade précédent dans 150 ml de diméthylformamide, on ajoute goutte à goutte 0,1 mole de chlorure de thionyle et on chauffe à 60° C pendant 4 heures. On ajoute 15 ml de pyridine. La solution est versée sur un mélange glace-eau et on ajuste le pH à 8-9 par addition de carbonate de sodium. La solution est extraite à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée. Le produit est recristallisé dans l'alcool isopropylique.

Rendement : 40,5 %
 Point de fusion : 161° C
 Analyse élémentaire pour $C_{16}H_{14}N_2O$:

	C	H	N
Calculé (%)	76,78	5,64	11,20
Trouvé (%)	76,70	5,52	11,53

Stade 3 : phényl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a] benzimidazolyl-1 propionitrile (XVI)

Numéro de code : 760 918

A un litre de dioxanne on ajoute 1 mole du composé obtenu au stade précédent et 270 ml d'acrylonitrile, puis progressivement du triton B. On laisse en agitation 2 heures et après concentration le résidu est repris par un mélange eau-acétate d'éthyle. La phase organique est

lavée à l'eau, séchée, concentrée.

Rendement : 59 %

Point de fusion : 137° C

Les spectres IR et RMN confirment la structure.

5 Stade 4 : acide phényl-1 dihydro-3,4 1-H oxazino [1,4] [4,3-a]
benzimidazolyl-1 propionique (XIII)

Numéro de code : 770 243

10 A 150 ml d'acide chlorhydrique concentré, on ajoute 0,11 mole du composé obtenu au stade précédent. On chauffe à reflux pendant 2 heures. On ajuste le pH à 10 par de la soude concentrée. La phase aqueuse est lavée à l'acétate d'éthyle, puis acidifiée par l'acide acétique. Le précipité est filtré et séché.

Rendement : 85 %

Point de fusion : 216° C

15 Les spectres IR et RMN confirment la structure.

Analyse élémentaire pour $C_{19}H_{18}N_2O_3$:

	C	H	N
Calculé (%)	70,79	5,63	8,69
Trouvé (%)	70,99	5,73	8,76

20

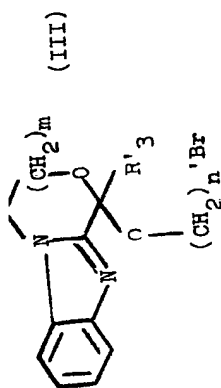
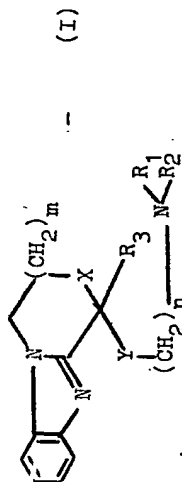


TABLEAU I

Numéro de Code	m	n'	R' 3	Formule brute	Poids moléculaire	Point de fusion °C	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
760438	1	2	CH ₃	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂ O ₂	311,175	151	77	Cal.	50,17	4,86	9,00
								Tr.	50,42	4,90	9,30
760223	1	3	C ₆ H ₅	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₂	387,267	80	44	Cal.	58,92	4,95	7,23
								Tr.	58,77	5,01	7,44
760671	1	3	CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ BrN ₂ O ₂	325,201	75	69	Cal.	51,70	5,27	8,61
								Tr.	51,76	5,33	8,85
760576	2	3	C ₆ H ₅	C ₂₀ H ₂₁ BrN ₂ O ₂	401,293	120	35	Cal.	50,86	5,27	6,48
								Tr.	50,80	5,26	7,10

TABLEAU II



Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	N R ₁ R ₂	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 475	O	O	CH ₃	2	1	NH-CH ₃	Base	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	261,316			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₁₀	444,388	183	82	Cal.	48,98	5,25	9,52
760 531	"	"	"	"	"	NH-Et	Base	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	275,342			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₆	365,378	163	44	Cal.	54,53	6,46	11,22
												Tr.	48,67	5,33	9,33
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.	54,82	6,24	11,62
												Tr.			

TABLEAU II (SUIVTE)



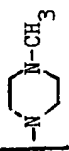
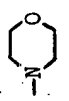
Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m		Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE				
												%	C	H	N	
760 611	O	O	CH ₃	2	1		Base	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	303,394			Cal.				
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₁₀	528,484	111	69	Cal.	50,00	5,72	7,95	
760 439	"	"	"	"	"		Base	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ O ₂	330,120	143	59	Cal.	65,43	7,93	16,96	
760 469	"	"	"	"	"		"	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃	317,378	87	38	Cal.	64,33	7,30	13,24	
760 470	"	"	"	"	"	-N<	"	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	275,342	68	61	Cal.	65,43	7,69	15,26	
												Tr.	64,03	7,50	13,20	
												Tr.	65,72	7,84	17,23	
												Cal.	65,43	7,93	16,96	
												Tr.	65,72	7,84	17,23	
												Cal.	64,33	7,30	13,24	
												Tr.	64,03	7,50	13,20	
												Cal.	65,43	7,69	15,26	
												Tr.	65,41	7,75	15,56	

TABLEAU II (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 239	0	0	C ₆ H ₅	2	1	$\begin{array}{c} \diagup \\ -N < \\ \diagdown \end{array}$	Base	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂	337,408	105	68	Cal.	71,19	6,87	12,46
												Tr.	71,10	6,98	12,19
750 916	"	"	C ₆ H ₅	"	"	$\begin{array}{c} Et \\ \diagup \\ -N < \\ \diagdown \\ Et \end{array}$	"	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂	365,460	102	67	Cal.	72,30	7,45	11,50
												Tr.	72,56	7,71	11,60
760 161	"	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \diagup \\ -N \\ \diagdown \end{array}$	"	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂		142	80	Cal.	72,76	6,93	11,56
												Tr.	72,61	7,15	11,83
760 162	0	0	C ₆ H ₅	2	1	-NH-CH ₃	Base	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₂	323,382			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₆	413,418	190	53	Cal.	61,00	5,61	10,16
												Tr.	61,13	5,77	10,04

TABLEAU II (SUITE)


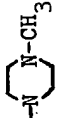


Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 187	O	O	C ₆ H ₅	2	1	$\begin{array}{c} \text{C}_3\text{H}_7\text{iso} \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C}_3\text{H}_7\text{iso} \end{array}$	Base	C ₂₄ H ₃₁ N ₃ O ₂	393,518	134	30	Cal.	72,25	7,94	10,67
760 028	"	"	"	"	"		"	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃	379,444	145	79	Cal.	69,63	6,64	11,07
760 103	"	"	"	"	"		"	C ₂₃ H ₂₈ N ₃ O ₂	392,486	155	58	Cal.	70,38	7,19	14,28
760 102	"	"	"	"	"		"	C ₂₈ H ₃₀ N ₃ O ₂	454,552	177	56	Cal.	73,98	6,65	12,33
760 222	"	"	"	"	"		"	C ₂₄ H ₃₀ N ₃ O ₃	422,512	180	40	Cal.	68,22	7,16	13,26
												Tr.	68,24	7,34	13,50

TABLEAU II (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 853	0	0	CH ₃	3	1	-NH-CH ₃	Base	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂	275,342			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	Maléate	C ₂₀ H ₂₆ N ₃ O ₇ 1/3 H ₂ O	426,437	100	57	Cal.	66,33	6,15	9,85
760 790	"	"	"	"	"	-N<	Base	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ + 1/2 H ₂ O	298,376	huile	55	Cal.	64,40	8,11	14,08
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₁₉ H ₂₆ N ₃ O ₈	424,422	130		Cal.	53,76	6,17	9,90
760 832	"	"	"	"	"	-NH-C ₃ H ₇ n	Base	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	303,394			Cal.			
												Tr.	53,36	6,15	9,54
												Cal.			
												Tr.			

TABLEAU 11 (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 832	0	0	CH ₃	3	1	-NH-C ₃ H ₇ n	Oxalate + 1/5 H ₂ O	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₆ 1/5 H ₂ O	397,033	124	57,5	Cal.	57,47	6,96	10,58
												Tr.	57,20	7,10	10,66
760 787	"	"	"	"	"	-NH<	Base	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂	303,394			Cal.			
												Tr.			
760 787	"	"	"	"	"	"	Dioxalate + 3/5 H ₂ O	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₁₀ 3/5 H ₂ O	494,279	97	62,5	Cal.	51,03	6,16	8,50
												Tr.	51,32	6,08	8,31
760 837	"	"	"	"	"	-NH-C ₄ H ₉ n	Base	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂	317,420			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate + 1/5 H ₂ O	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₆ + 1/5 H ₂ O	420,063	100	53	Cal.	57,47	6,98	10,00
												Tr.	57,61	7,29	10,08

TABLEAU II (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 835	O	O	CH ₃	3	1	NH $\begin{array}{c} \text{+} \end{array}$	Base	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₂	317,420			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	1,25 oxalate + 1/4 H ₂ O	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₆ + 1/4 H ₂ O	434,469	99	45	Cal.	56,67	6,96	9,67
760 981	"	"	"	"	"	NH $\begin{array}{c} \text{X} \\ \text{C}\equiv\text{CH} \end{array}$	Base	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₂	327,414			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 oxalate + 1/3 H ₂ O	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₁₀ + 1/3 H ₂ O	513,491	136	39	Cal.	53,79	5,82	8,18
760 968	"	"	"	"	"	NH $\begin{array}{c} \text{V} \end{array}$	Base	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂	301,378			Cal.			
												Tr.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (SUITE)





Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 968	0	0	CH ₃	3	1	NH 	1,5 oxalate + 1/4 H ₂ O	C ₂₀ H ₂₆ N ₃ O ₈ 1/4 H ₂ O	440,936	144	75	Cal.	54,48	6,06	9,53
760 817	"	"	"	"	"	NH- 	Base	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₂	343,456	70	50	Cal.	69,94	8,51	12,24
770 051	"	"	"	"	"	-N- 	Base	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂	315,404			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 Oxalate	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₁₀	495,476	120	58	Cal.	53,33	5,90	8,48
760 833	"	"	"	"	"	-N- 	Base	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₂	329,430			Cal.			
												Tr.			
												Tr.	53,41	5,88	8,39
												Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (SUITE)




Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 833	0	0	CH ₃	3	1		Oxalate + 1/8 H ₂ O	C ₂₂ H ₃₀ N ₃ O ₈ + 1/8 H ₂ O	466,736	132	64	Cal.	56,88	6,51	9,05
												Tr.	57,23	7,25	8,89
760 836	"	"	"	"	"		Base	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃	331,404			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	1,1 oxalate + 1/4 H ₂ O	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₇ + 1/4 H ₂ O	434,948	140	37,5	Cal.	55,50	6,40	9,66
												Tr.	55,62	6,47	9,44
760 831	"	"	"	"	"		Base	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O ₂	344,446			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	2,5 Oxalate + 2/5 H ₂ O	C ₂₄ H ₃₃ N ₄ O ₁₂ + 2/5 H ₂ O	576,742	188	62	Cal.	50,58	6,29	10,08
												Tr.	50,44	6,12	9,93

TABLEAU II (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 343	0	0	C ₆ H ₅	3	1	-NH CH ₃	Base	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂	337,408	107	77	Cal.	71,19	6,87	12,45
												Tr.	71,02	6,80	12,53
760 823	"	"	"	"	"	-N<	"	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂	351,434	93	71	Cal.	71,77	7,17	11,96
												Tr.	77,71	7,28	12,05
760 764	"	"	"	"	"	-NH-Et	Base	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂	351,434			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₆	441,470	145	79	Cal.	62,57	6,16	9,52
												Tr.	62,17	6,14	9,45
760 765	0	0	C ₆ H ₅	3	1	-NH-C ₃ H ₇ n	Base	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂	365,460			Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 765	0	0	C ₆ H ₅	3	1	-NH-C ₃ H ₇ n	Oxalate	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₆	455,496	100	77	Cal.	63,28	6,42	9,23
												Tr.	63,07	6,44	8,98
760 735	"	"	"	3	1	-NH- $\begin{array}{c} \diagdown \\ N \\ \diagup \end{array}$	Base	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₂	365,460	101	59	Cal.	72,30	7,45	11,50
												Tr.	72,28	7,79	11,22
760 238	"	"	"	"	"	-N $\begin{array}{c} \diagdown \\ N \\ \diagup \end{array}$ Et Et	"	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₂	379,486	65	75	Cal.	72,79	7,70	11,07
												Tr.	73,05	7,91	11,06
760 766	"	"	"	"	"	-NH-C ₄ H ₉ n	Base	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₂	379,486			Cal.			
												Tr.			
	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₆	469,592	105	84	Cal.	63,95	6,66	8,95
												Tr.	63,98	6,88	8,85

TABLEAU II (SUITE)






Numéro de Code	X	Y	P ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 736	0	0	C ₆ H ₅	3	1	-NH- 	Base	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₂	379,486	124	62	Cal.	72,79	7,70	11,07
												Tr.	72,49	7,86	10,82
760 848	"	"	"	"	"	-NH- 	"	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂	363,444	80	62	Cal.	72,70	6,93	11,56
												Tr.	72,81	7,24	11,86
760 855	"	"	"	"	"	-NH- 	"	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₂	413,500	89	77	Cal.	75,52	6,58	10,16
												Tr.	75,22	6,71	9,90
760 856	"	"	"	"	"	-NH- 	"	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₂	389,480	60	89	Cal.	74,01	6,99	10,79
												Tr.	73,76	7,29	10,78
760 719	"	"	"	"	"	-N- 	"	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂	377,470	95	59	Cal.	73,18	7,21	11,13
												Tr.	72,84	7,34	11,34

TABLEAU II (SUITE)



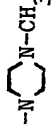


Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 987	0	0	C ₆ H ₅	3	1		Base	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₂	391,496	111	68	Cal.	73,63	7,47	10,73
760 720	"	"	"	"	"		"	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₃ + H ₂ O	411,486	101	80	Cal.	67,13	7,10	10,21
760 773	"	"	"	"	"		"	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂	406,512	134	67	Cal.	70,91	7,44	13,78
770 591	"	"	"	"	2		Oxalate	C ₂₇ H ₃₂ N ₃ O ₉		183	69	Cal.	59,77	5,95	7,75
760 657	"	"	"	"	"		Base	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₂ · 1/3 H ₂ O		75	65	Cal.	70,39	7,72	13,14
												Tr.	70,03	7,57	13,21

TABLEAU II (SUIVE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 967	O	S	CH ₃	2	1	-NH-CH ₃	Base	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₅	277,382			Cal.			
"	"	"	"	"	/	"	Oxalate	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₅	367,418	187	75	Cal.	52,30	5,76	11,44
770 026	"	"	"	"	"	-NH-Et	Base	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₅				Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	HCl	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₅	327,873	250	61	Cal.	54,96	6,76	12,82
770 091	"	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \diagdown \\ -NH- \\ \diagup \end{array}$	Base	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₅	305,434			Cal.			
												Tr.	55,17	6,72	12,57
												Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 091	"	"	"	"	"	-NH<	HCl	C ₁₆ H ₂₄ ClN ₃ OS	341,999	223	63	Cal.	56,20	7,08	12,29
												Tr.	56,23	6,83	12,52
770 171	"	"	"	"	"	-NH— \perp	Base	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ OS	319,460			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	409,491	187	73	Cal.	55,72	6,65	10,26
												Tr.	55,84	6,65	10,25
770 090	"	"	"	"	"	-N<	Base	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ OS	291,408			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	HCl + 1/3 H ₂ O	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ OS 1/3 H ₂ O	333,878	193	78	Cal.	53,96	6,84	12,58
												Tr.	53,39	6,51	12,46

TABLEAU II (SUITE)




Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE				
												%	C	H	N	
770 092	O	S	CH ₃	2	1		Base	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₃	317,444			Cal.				
"	"	"	"	"	"	"	HCl	C ₁₇ H ₂₄ ClN ₃ O ₃	353,909	232		Cal.	57,69	6,84	11,87	
770 115	"	"	"	"	"		Base	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃	331,935			Cal.				
"	"	"	"	"	"	"	HCl	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O ₃	367,935	228	72	Cal.	58,75	7,12	11,42	
												Tr.	58,63	7,23	11,43	
760 966	"	"	"	"	"		Base	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	333,444			Cal.				
												Tr.				

TABLEAU II (SUITE)




Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 966	O	S	CH ₃	2	1		Oxalate + 4/5 H ₂ O	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₆ S, 4/5 H ₂ O	437,892	100	36	Cal.	52,11	6,12	9,60
												Tr.	51,95	5,95	9,82
770 172	"	"	"	"	"		Base	C ₁₈ H ₂₆ N ₄ OS	346,486			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl + H ₂ O	C ₁₈ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ OS, H ₂ O	437,432	207	46	Cal.	49,42	6,91	12,81
												Tr.	49,73	6,42	12,83
770 257	"	"	"	"	"		Base	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ OS	408,552			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl	C ₂₃ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ OS	481,482	219	95	Cal.	57,37	6,28	11,64
												Tr.	57,66	6,43	11,64

TABLEAU II (SUITE)


Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 116	O	S	CH ₃	3	1	-NH-CH ₃	Base	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ OS	291,408			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl	C ₁₅ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ OS	364,338	207	79	Cal.	49,45	6,36	11,53
770 258	"	"	"	"	"	-NH-Et	Base	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ OS	305,434			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl	C ₁₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ OS	378,364	215	50	Cal.	50,79	6,66	11,11
770 174	O	S	"	3	1		HCl	C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ OS + 3/5 H ₂ O	378,74	155	61	Cal.	57,08	7,24	11,10
												Tr.	50,60	6,62	10,79
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (SUITE)





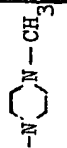
Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 259	O	S	CH ₃	3	1	NH- 	Base	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ OS	319,460			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl	C ₁₇ H ₂₇ ClN ₃ OS	392,390	233	52	Cal.	52,03	6,94	10,71
770 313	"	"	"	"	"	-NH- 	Base	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ OS	333,486			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl + 7/5 H ₂ O	C ₁₈ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ OS 7/5 H ₂ O	431,638	160	63	Cal.	49,69	7,61	9,85
770 314	"	"	"	"	"	-NH- 	Base	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ OS	317,444			Cal.			
												Tr.	50,08	7,43	9,74
												Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 314	O	S	CH ₃	3	1	$\begin{array}{c} \diagdown \\ -NH- \\ \diagup \end{array}$	2 HCl + 7/6 H ₂ O	C ₁₇ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ OS, 7/6 H ₂ O	411,393	165	68	Cal.	49,93	6,70	10,44
												Tr.	49,63	6,70	10,22
770 393	"	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \diagdown \\ -N< \\ \diagup \end{array}$	Base	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ OS	305,434			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl	C ₁₆ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ OS	378,364	197	46	Cal.	50,79	6,66	11,17
												Tr.	50,67	6,70	11,26
770 469	"	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \diagdown \\ -N \\ \diagup \end{array}$	Base	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ OS	345,496			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl + 3/4 H ₂ O	C ₁₉ H ₂₉ Cl ₂ N ₃ OS, 3/4 H ₂ O	431,938	197	48	Cal.	52,83	7,12	9,73
												Tr.	53,05	6,75	9,81

TABLEAU II (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 272	O	S	CH ₃	3	1		Base	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₂ S	347,470			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl	C ₁₈ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ S	420,400	210	67	Cal.	51,42	6,47	10,00
770 271	"	"	"	"	"		Base	C ₁₉ H ₂₈ N ₄ O ₂ S	360,512	93	74	Cal.	63,30	7,83	15,54
770 592	"	"	C ₆ H ₅	"	"	-NH-CH ₃	Base	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂ S	353,474			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	443,510	143	50	Cal.	59,57	5,68	9,48
	"	"	"	"	"	"						Tr.			
	"	"	"	"	"	"						Tr.			
	"	"	"	"	"	"						Cal.	59,27	5,29	9,54



Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 470	O	S	C ₆ H ₅	3	1	-NH-Et	Base	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₅	367,5			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	457,536	160	73	Cal.	60,37	5,95	9,18
770 593	"	"	"	"	"	-NH- 	Base	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₅	379,510			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate + 1/6 H ₂ O	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅ / 1/6 H ₂ O	472,549	143	71	Cal.	61,00	5,83	8,89
770 594	"	"	"	"	"	-NH- 	Base	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅	405,541	100	51	Cal.	71,07	6,71	10,36
												Tr.	71,02	6,77	10,34

TABLEAU II (suite)




Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 437	O	S	C ₆ H ₅	3	1	-NH- 	Base	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O ₈ S	381,526			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₈ S	471,562	220	79	Cal.	61,12	6,20	8,91
770 435	"	"	"	"	"	-NH- 	Base	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₈ S	379,510			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₈ S	471,568	220	79	Cal.	61,39	6,18	9,05
770 436	O	S	C ₆ H ₅	3	1	-NH- 	Base	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₈ S	429,566			Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (suite)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 436	0	S	C ₆ H ₅	3	1	$-NH-\langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle$	Oxalate	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₅ S	519,602	233	68	Cal.	68,72	5,63	8,09
												Tr.	64,52	5,54	8,20
770 471	"	"	"	"	"	$-N\langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle$	Base	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₅ S	367,500			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	457,536	148	72	Cal.	60,97	5,95	9,18
												Tr.	60,43	6,00	9,48
770 315	"	"	"	"	"	$-N\langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle$	Base	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₅ S	393,536	92	55	Cal.	70,19	6,92	10,68
												Tr.	70,35	7,09	10,84
770 396	"	"	"	"	"	$-N\langle \text{C}_6\text{H}_5 \rangle$	"	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O ₅ S	407,562	89	53	Cal.	70,72	7,17	10,31
												Tr.	70,75	7,28	10,48

TABLEAU II (suite)

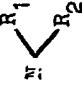



Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m		Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 397	0	S	C ₆ H ₅	3	1		Base	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	409,536	134	44	Cal.	67,45	6,65	10,26
												Tr.	67,31	6,38	10,01
770 398	"	"	"	"	"		"	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₈	422,578	127	60	Cal.	68,21	7,16	13,26
												Tr.	68,38	7,11	13,33
770 491	S	"	"	"	"		Base	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ S ₂	409,602			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₄ S	499,638	198	78	Cal.	60,09	5,85	8,41
												Tr.	59,95	5,97	8,31
770 724	0	CH ₂	"	1	1	"	Base	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O	347,444	94	69,5	Cal.	76,05	7,25	12,10
												Tr.	75,92	7,23	12,4

TABLEAU II (suite)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
760 799	O	CH ₂	C ₆ H ₅	1	1	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -N- \end{array}$	Base	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₂	363,444			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₆	453,480	222	58	Cal.	63,56	6,00	9,27
												Tr.	63,27	6,25	9,34
770 448	"	"	"	2	"	$\begin{array}{c} -NH-CH_3 \end{array}$	Base	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O	335,434	79	59	Cal.	75,19	7,51	12,53
												Tr.	74,98	7,57	12,55
770 517	"	"	"	"	"	$\begin{array}{c} -N< \end{array}$	Base	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O	335,434			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl + 1/5 H ₂ O	C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₂ 1/5 H ₂ O	435,388	150 (décomp)	80	Cal.	57,93	6,95	9,65
												Tr.	58,13	6,63	9,77

TABLEAU II (suite)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 679	0	CH ₂	C ₆ H ₅	2	1	$\begin{array}{c} Et \\ \diagdown \\ -N- \\ \diagup \\ Et \end{array}$	Base	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O	363,486			Cal.			
"	"	"	"	"	"		1,15 oxalate	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₁ 1,15 (C ₂ H ₂ O ₄)	467,486	175	53,5	Cal.	65,06	6,76	9,00
770 440	"	"	"	"	"	$-NH-\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	Base	C ₂₂ H ₂₇ N ₃ O	349,460			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 HCl + 6/5 H ₂ O	C ₂₂ H ₂₉ ClN ₃ O ₁ 1/2 H ₂ O	444,009	140 (déc.)	84,5	Cal.	59,51	7,13	9,46
770 516	0	CH ₂	C ₆ H ₅	2	1	$-NH-\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	Base	C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O	397,500			Cal.			
												Tr.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			





Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 516	0	CH ₂	C ₆ H ₅	2	1		Oxalate + 1/6 H ₂ O	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₅ / 1/6 H ₂ O	490,539	225	48	Cal.	68,55	6,03	8,57
												Tr.	68,80	6,06	8,54
770 604	"	"	"	"	"		Base	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O	373,480	114	17	Cal.	77,18	7,39	11,25
												Tr.	77,05	7,40	11,28
770 676	"	"	"	"	"		Base	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O	347,444			Cal.			
												Tr.			
"	"	"	"	"	"	"	Oxalate	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₅	437,480	194	41,5	Cal.	65,89	6,22	9,61
												Tr.	65,40	6,26	9,40
770 449	"	"	"	"	"		Base	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂				Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (suite)




Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE				
												%	C	H	N	
770 449	0	CH ₂	C ₆ H ₅	2	1		2,3 oxalate + 1/5 H ₂ O	C ₂₃ H ₂₇ N ₃ O ₂ + 2,3(C ₂ H ₂ O ₄) + 0,2 H ₂ O	588,156	170	59,5	Cal.	56,36	5,48	7,15	
												Tr.	56,59	5,36	7,06	
770 370	"	"	"	"	"		Base	C ₂₄ H ₂₉ N ₃ O	375,496			Cal.				
												Tr.				
"	"	"	"	"	"	"	2,5 oxalate	C ₂₉ H ₃₄ N ₃ O ₁₁	600,586	166	70	Cal.	57,99	5,71	7,00	
												Tr.	58,09	5,66	7,00	
770 419	"	"	"	"	"		Base	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O	390,512			Cal.				
												Tr.				
"	"	"	"	"	"	"	2 maléate	C ₃₂ H ₃₈ N ₄ O ₉	622,656	158	69,5	Cal.	61,72	6,15	9,00	
												Tr.	61,50	6,00	8,82	

TABLEAU II (suite)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 651	CH ₂	O	H	2	1	-NH-CH ₃	Base	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O	245,316			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 Oxalate	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₉	425,388	175	67	Cal.	50,82	5,45	9,88
770 670	"	"	"	"	"	-NH<	Base	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O	273,368			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 oxalate	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₉	453,440	193	80	Cal.	52,97	6,00	9,27
770 671	CH ₂	O	H	2	1	-NH<	Base	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O	271,352			Cal.			
												Tr.			
												Tr.			
												Cal.	52,68	5,92	9,22
												Tr.			

TABLEAU II (suite)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 671	CH ₂	O	H	2	1	$\begin{array}{c} \text{--NH--} \\ \diagdown \end{array}$	2 oxalate	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₉	451,424	188	68	Cal.	53,21	5,58	9,31
770 604	"	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{--NH--} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{C=CH} \end{array}$	Base	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O	373,480	114	17	Cal.	77,18	7,29	11,25
770 678	"	"	"	"	"	$\begin{array}{c} \text{--N--} \\ \diagdown \end{array} \begin{array}{c} \diagup \\ \text{O} \end{array}$	Base	C ₁₇ H ₂₃ N ₃ O ₂	301,378			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 oxalate	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O ₁₀	481,450	138	62	Cal.	52,39	5,65	8,73
770 178	"	"	"	"	"	$\text{--N--} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$	Base	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O	259,342			Cal.			
												Tr.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			
												Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (SUITE)

Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{matrix} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 178	CH ₂	O	H	2	1	-N<	2 oxalate	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₉	439,414	145	79	Cal.	51,93	5,73	9,56
770 371	"	"	"	"	"	-N<	Base	C ₁₄ H ₂₃ N ₃ O	375,496			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2,5 oxalate	C ₁₉ H ₃₄ N ₃ O ₁₁	600,586	166	70	Cal.	57,99	5,71	7,00
770 579	"	"	"	"	"	-N<	Base	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O	299,404	64	56	Cal.	72,20	8,42	14,04
770 596	"	"	"	"	"	-NH-Et	Base	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ O	299,312			Cal.			
												Tr.	72,21	8,12	13,89
												Cal.			
												Tr.			

TABLEAU II (suite)


Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Moléculaire	Point de Fusion (°C)	Rendement %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 596	CH ₂	O	H	2	1	-NH-Et	2 oxalate	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₉	439,414	192	81	Cal.	51,93	5,73	9,56
												Tr.	52,01	5,65	9,41
770 595	"	"	"	"	"	-NH- 	Base	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O	321,408			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 oxalate	C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₉	553,552	160	61,5	Cal.	60,75	5,64	7,59
												Tr.	60,65	5,35	7,43
770 771	CH ₂	O	H	3	1	-N<	Base	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O	273,368			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 oxalate	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₉	453,440	146	57,5	Cal.	52,97	6,00	9,27
												Tr.	52,84	6,13	9,52

TABLEAU II (suite)



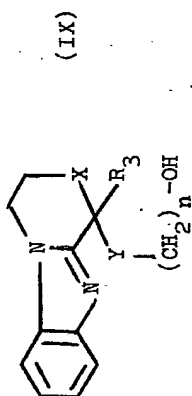
Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	m	$\begin{array}{c} R_1 \\ \diagup \\ N \\ \diagdown \\ R_2 \end{array}$	Forme	Formule Brute	Poids Molé- culaire	Point de Fusion (°C)	Rende- ment %	ANALYSE ELEMENTAIRE			
												%	C	H	N
770 770	CH ₂	O	H	3	1		Base	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O	313,430			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 oxalate	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₉	493,502	155	61	Cal.	55,97	6,33	8,52
770 772	"	"	"	"	"		Base	C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O	299,404			Cal.			
"	"	"	"	"	"	"	2 Oxalate	C ₂₂ H ₂₉ N ₃ O ₉	479,476	130	71	Cal.	55,41	6,10	8,76
												Tr.	54,88	5,78	8,80

TABLEAU III



Numéro de Code	X	Y	R ₃	n	Formule brute	Point de fusion (°C)	Rendement (%)	ANALYSE ELEMENTAIRE			
								%	C	H	N
770394	Oxygène	Soufre	C ₆ H ₅	3	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	153	72	Cal.	67,03	5,92	8,23
								Tr.	67,18	5,96	8,32
770421	Soufre	"	"	3	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	129	62	Cal.	64,01	5,66	7,86
								Tr.	63,91	5,65	8,06
770317	Oxygène	CH ₂	"	2	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	144	80	Cal.	74,00	6,54	9,09
								Tr.	74,09	6,60	9,11
760801	Oxygène	CH ₂	"	1	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₂	120	86	Des spectres RMN et IR confirment la structure.			

Les composés de formule (I) ont été étudiés chez l'animal de laboratoire et ont montré des activités dans le domaine cardiovasculaire (notamment comme antiarythmique et comme diurétique), et sur le système nerveux central, (notamment comme antidépresseur).

5 A/ L'activité antidisrythmique est mise en évidence :

- par la détermination des doses préventives des composés de formule (I) (administration par voie intrapéritonéale) de la fibrillation ventriculaire induite par inhalation de chloroforme, chez la souris ;

10 - par la détermination des doses des composés de formule (I) (administrés par voie intraveineuse) rétablissant un rythme sinusal normal, après induction d'une tachycardie ventriculaire par l'onabaine, chez le chien, selon le protocole décrit par B.R. CUCCHESI et H.H. HARDMAN (1961, J. PET, 132, 372-381).

15 B/ L'activité diurétique est mise en évidence en mesurant le pourcentage d'augmentation de l'élimination d'eau et des ions chlore, sodium et potassium 3 heures après administration d'une dose de 30 mg/kg des composés de formule (I), chez le rat normalement hypertendu, par voie orale.

20 C/ L'activité antidépressive est mise en évidence par l'antagonisme vis-à-vis du ptosis observé une heure après une injection intraveineuse (2 mg/kg) de réserpine chez la souris, selon le protocole décrit par GOURET C. et THOMAS J. dans J.Pharmacol. (Paris) (1973), 4, 401.

A titre d'exemple nous donnons, dans les tableaux IV, V et VI ci-après, quelques résultats obtenus avec les composés de formule (I) ainsi que ceux obtenus avec certaines substances de référence.

TABLEAU IV : Activité antiarythmique

Composés testés	Fibrillation au CHCl_3 DE 50 (ip) mg/kg	Tachycardie ventriculaire à l'onabaine		Toxicité (souris) DL 50 mg/kg	
		Dose en mg/kg/i.v. rétablissant le rythme sinusal	durée en min.	i.p.	p.o.
760 475	18	2,5	de 10 à 30	-	900
760 719	8	2,5	120	78	-
760 343	7	-	-	150	1150
QUINIDINE		10	60(50%)	-	540

TABLEAU V : Activité diurétique

Composés testés	% d'augmentation d'élimination à 3 heures chez le rat S.H.R.					Toxicité DL 50 souris mg/kg	
	dose (mg/kg/p.o.)	H_2O	Cl^-	Na^+	K^+	i.p.	p.o.
760 968	30	114	87	74	27	105	-
760 848	"	307	237	124	18	117	-
760 856	"	313	444	523	34	-	-
760 855	"	363	319	259	52	74	-
760 790	"	117	105	100	0	74	-
FUROSEMIDE	12,5	100	85	70	53		

TABLEAU VI : Activité antidépressive

Composés testés	Test ptose réserpinique souris (mg/kg/po)	Toxicité DE 50 souris	
		i.p.	p.o.
750 916	12	-	220
760 103	15	-	380
760 028	25	-	100
760 469	25	-	900
760 187	12	-	210

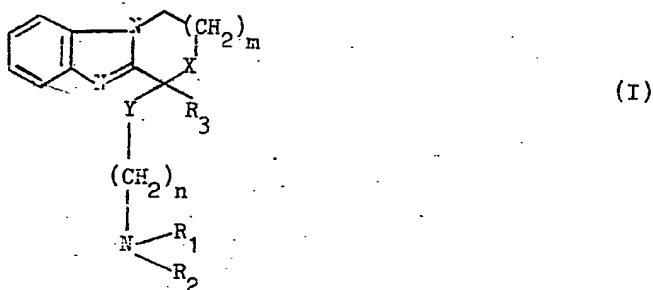
Comme il ressort des tableaux précédents, l'écart entre les doses actives et les doses toxiques permet l'emploi des composés de formule (I) en thérapeutique.

Les composés selon l'invention sont indiqués dans le traitement de la dépression et des troubles cardiaques.

Ils seront administrés par voie orale sous forme de dragées, gélules ou comprimés contenant de 10 à 300 mg de principe actif (2 à 6 par jour), ou sous forme de soluté injectable contenant de 2 à 100 mg de principe actif (1 à 4 par jour).

REVENDICATIONS

1. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule :



10

dans laquelle :

- le groupement N R₁ R₂ prend l'une quelconque des valeurs suivantes :
 - groupe monoalkylamino dont le radical alkyle comporte de 1 à 4 atomes de carbone,
 - 15 • groupe cycloalkylamino dont le radical cycloalkyle comporte de 3 à 6 atomes de carbone,
 - groupe benzylamino, allylamino ou diméthyl-2 propargylamino,
 - groupe dialkylamino dont les radicaux alkyle comportent chacun de 1 à 3 atomes de carbone,
 - 20 • radical hétérocyclique choisi parmi les suivants : pyrrolidino, pipéridino, morpholino, méthyl-4 pipérazino, (hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino, phényl-4 pipérazino ; et
- l'ensemble (R₃, X, Y, m) prend l'une quelconque des significations suivantes :
 - 25 • (H, CH₂, oxygène, 1), (CH₃, oxygène, oxygène, 1), (CH₃, oxygène, soufre, 1) ou (C₆H₅, oxygène, oxygène, 1), n étant alors égal à 3 ;
 - (C₆H₅, oxygène, oxygène, 2), (C₆H₅, soufre, soufre, 1) ou (C₆H₅, oxygène, soufre, 1), n étant alors égal à 3 ;
 - 30 • (C₆H₅, oxygène, CH₂, 1), n étant alors égal à 1 ou 2.

2. A titre de médicaments, les composés selon la revendication 1.

3. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle X et Y représentent chacun un atome d'oxygène, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser une amine de formule :

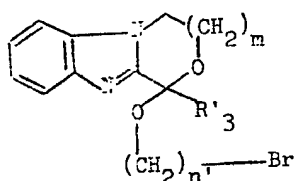
35



dans laquelle N R₁ R₂ a la même signification que dans la revendication 1, avec les composés de formule :

40

5



(III)

10

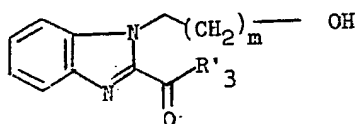
dans laquelle le couple (m, R'_3) prend l'une quelconque des valeurs suivantes :

- . $(1, CH_3)$ ou $(1, C_6H_5)$ auxquels cas n' est égal à 2 ou 3,
- . $(2, C_6H_5)$ auquel cas n' est égal à 3.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les composés

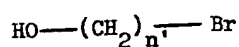
15 de formule (III) sont obtenus par cyclisation déshydratante des composés de formule :

20



(IV)

25 dans laquelle m et R'_3 ont la même signification que dans la formule (III), en présence d'un alcool bromé de formule :

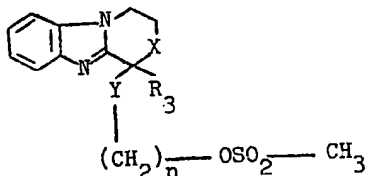


(V)

30 où n' est égal à 2 ou 3.

5. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle le couple (X, Y) prend la valeur (oxygène, soufre), (soufre, soufre), (oxygène, CH_2) ou (CH_2 , oxygène), caractérisé en ce qu'il consiste à condenser un amine de formule (II) sur les composés de formule :

35



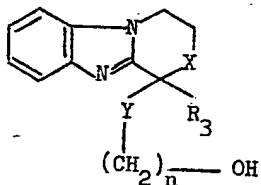
(VIII)

40

dans laquelle X, Y, n et R_3 ont la même signification que dans la revendication 1, à l'exception des cas où le couple (X, Y) prend la valeur (oxygène, oxygène).

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que les composés de formule (VIII) résultent de l'action du chlorure de mésyle sur les composés 5 de formule :

10



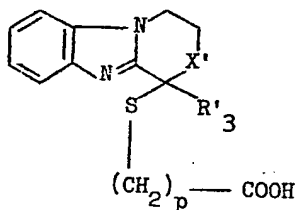
(IX)

15 dans laquelle R_3 , X, Y et n ont la même signification que dans la formule (VIII).

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que les composés de formule (IX) dans laquelle l'ensemble (R_3 , X, Y, n) prend la valeur (CH_3 , oxygène, soufre, 2) sont obtenus par cyclisation des composés de formule (IV) dans laquelle le couple (R'_3 , m) prend la valeur (CH_3 , 1), par le mercapto éthanol.

20 8. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que les composés de formule (IX) dans laquelle l'ensemble (R_3 , X, Y, n) prend l'une quelconque des valeurs suivantes : (CH_3 , oxygène, soufre, 2), (CH_3 , oxygène, soufre, 3), (C_6H_5 , oxygène, soufre, 3), (C_6H_5 , soufre, soufre, 3), sont obtenus par réduction des composés de formule :

25



(X)

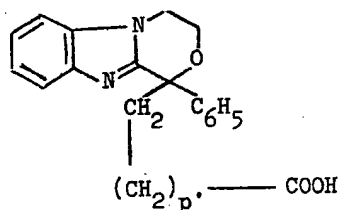
30

dans laquelle l'ensemble (R'_3 , X' , p) prend l'une des valeurs suivantes :
35 (CH_3 , oxygène, 1), (CH_3 , oxygène, 2), (C_6H_5 , oxygène, 2), (C_6H_5 , soufre, 2).

9. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que les composés de formule (IX) dans laquelle l'ensemble (R_3 , X, Y, n) prend la valeur (C_6H_5 , oxygène, CH_2 , 1) ou (C_6H_5 , oxygène, CH_2 , 2), sont obtenus par réduction des composés de formule :

40

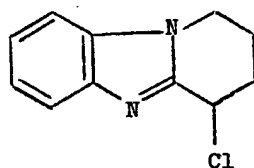
5



10 dans laquelle p' prend les valeurs 0 ou 1.

10. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que les composés de formule (IX) dans laquelle l'ensemble (R_3 , X, Y, n) prend la valeur (H, CH_2 , oxygène, 2) ou (H, CH_2 , oxygène, 3), sont obtenus par condensation du composé de formule :

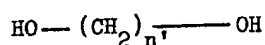
15



20

avec les diols de formule :

25

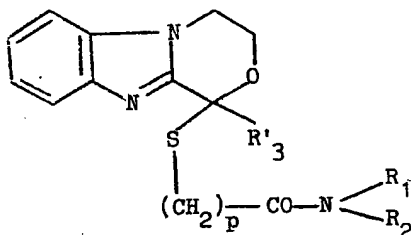


(XX)

où $n' = 2$ ou 3 .

11. Procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle le couple (X, Y) représente (oxygène, soufre), caractérisé en ce qu'il consiste à réduire les composés de formule :

35



40

dans laquelle :

- p est égal à 1 ou 2,
- R'_3 représente un groupe méthyle ou phényle, et
- $\bar{N} R_1 R_2$ a la même signification que dans la formule (I).

12. A titre d'intermédiaires nouveaux nécessaires à la préparation des composés de formule (I), les composés de formules (III), (VIII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XVI), (XVII) et (XXI).